

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-080399

(43)Date of publication of application : 19.03.2002

(51)Int.Cl.

A61K 47/18  
A61K 9/20  
A61K 9/48  
A61K 31/165  
A61K 31/277  
A61K 31/337  
A61K 31/4353  
A61K 31/4422  
A61K 31/475  
A61K 31/704  
A61K 31/7048  
A61K 38/00  
A61K 47/10  
A61K 47/20  
A61K 47/22  
A61K 47/24  
A61K 47/28  
A61K 47/34  
A61K 47/44  
A61P 9/12  
A61P 35/00  
A61P 37/06  
// C07C 69/757  
C07C255/47

(21)Application number : 2001-207750

(71)Applicant : HANMI PHARM CO LTD

(22)Date of filing : 09.07.2001

(72)Inventor : WOO JONG-SOO  
YOO SUNG-EUN

(30)Priority

Priority number : 2000 200046643 Priority date : 11.08.2000 Priority country : KR

(54) ORAL DRUG COMPOSITION CONTAINING VERAPAMIL DERIVATIVE AS DRUG  
ABSORBEFACIENT

(57)Abstract:

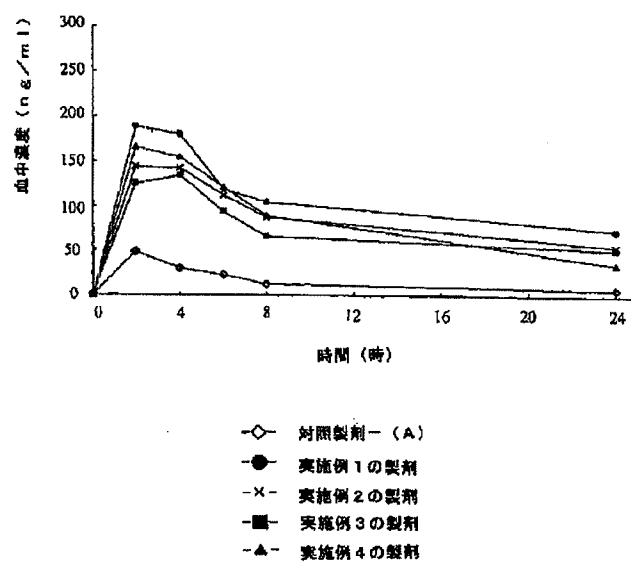
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a modified oral  
composition of a drug which is not readily absorbed in  
the digestive tract.

SOLUTION: This oral composition of the drug is capable

11  
12

13  
14

of highly improving bioavailability of the drug by administering an oral composition comprising the drug which is not readily absorbed in the digestive tract and a compound represented by the following formula (I) [wherein, X is CN, COOH, COOR<sub>10</sub> (R<sub>10</sub> is a 1-2C alkyl), SO<sub>2</sub>Ph or SPh; (k), (l), (m) and (n) are each independently an integer of 0-4; R<sub>1</sub> is H or a 1-3C alkyl; and R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> are each independently H, hydroxy or a 1-3C alkoxy].



[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80399

(P2002-80399A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 K 47/18		A 6 1 K 47/18	4 C 0 7 6
9/20		9/20	4 C 0 8 4
9/48		9/48	4 C 0 8 6
31/165		31/165	4 C 2 0 6
31/277		31/277	4 H 0 0 6

審査請求 有 請求項の数10 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-207750 (P2001-207750)

(22) 出願日 平成13年7月9日 (2001.7.9)

(31) 優先権主張番号 2 0 0 0 - 4 6 6 4 3

(32) 優先日 平成12年8月11日 (2000.8.11)

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(71) 出願人 589139534

ハンミ ファーム、 シーオー、 エル  
ティーディー、大韓民国 キョンギド ファソングン バ  
ルタンミョン ハソリ 893-5

(72) 発明者 岡 範 守

大韓民国、京畿道440-330水原市長安區泉  
泉洞333番地、泉泉住公アパートメント118  
-203

(74) 代理人 100058479

弁理士 鈴木 武彦 (外4名)

最終頁に続く

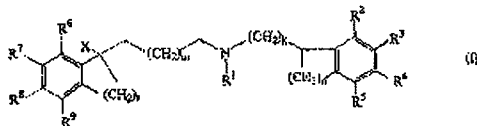
(54) 【発明の名称】 ペラパミル誘導体を薬物吸収促進剤として含有する経口用薬物組成物

(57) 【要約】

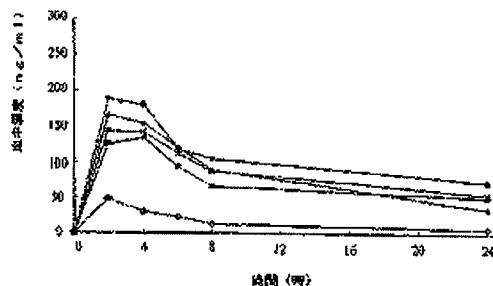
【課題】 消化管で容易に吸収されない薬物の改質された経口用組成物の提供。

【解決手段】 消化管で容易に吸収されない薬物および下記一般式 (I) の化合物を含む経口用組成物を投与することによって前記薬物の生体利用率を大いに向上させることができる。

【化1】



(式中、XはCN、COOH、COOR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>はC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキルである)、SO<sub>2</sub>PhまたはSPh；K、l、mおよびnは各々独立的に0~4の整数；R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル；およびR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は各々独立的に水素、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルコキシである)。

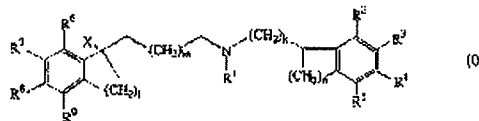


—○— 対照製剤— (A)  
 ●— 実施例1の製剤  
 -○- 実施例2の製剤  
 ■— 実施例3の製剤  
 -△- 実施例4の製剤

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 消化管で容易に吸収されない薬物および下記一般式(1)の化合物を含む経口用組成物；

【化1】



(式中、

XはCN、COOH、COOR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>はC<sub>1</sub> - 2アルキルである)、SO<sub>2</sub>PhまたはSPh；k、l、mおよびnは各々独立に0～4の整数；R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1</sub> - 3アルキル；およびR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は各々独立に水素、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub> - 3アルコキシである)。

【請求項2】 請求項1記載の組成物であって、前記薬物が、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノマイシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、バクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ヒドロキシルビシン、サイクロスポリンA、FK-506、ベラパミルおよびニカルジピンからなる群から選択される組成物。

【請求項3】 前記薬物が、バクリタキセルまたはサイクロスポリンAである請求項1記載の組成物。

【請求項4】 請求項1記載の組成物であって、前記一般式(1)の化合物が、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリル、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボン酸メチルエステル、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリル、および1-(3-{[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルからなる群から選択される組成物。

【請求項5】 薬物1重量部に対して一般式(1)の化合物を0.1～50重量部を含む請求項1記載の組成物。

【請求項6】 共界面活性剤、界面活性剤および油をさらに含む請求項1記載の組成物。

【請求項7】 薬物：一般式(1)の化合物；共界面活性剤；界面活性剤；油の重量比が1：0.1～50：1～100：5～100：1～100の範囲である請求項6記載の組成物。

【請求項8】 請求項6記載の組成物であって、共界面

活性剤が、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、プルビレンカーボネート、トランスキエトール、グリコフルオール、ジメチルイソソルビドおよびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

【請求項9】 請求項6記載の組成物であって、界面活性剤が、ポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化植物油、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リン脂質、プロピレングリコールモノ-またはジ-脂肪酸エステル、天然植物油トリグリセリドとポリアルキレンポリオールのトランスエステル化反応生成物、モノ-、ジ-またはモノ/ジ-グリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ステロールまたはその誘導体およびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

【請求項10】 請求項6記載の組成物であって、油が、脂肪酸トリグリセリド、モノ-、ジ-またはモノ/ジ-グリセリド、脂肪酸と一価アルコールのエステル化合物、天然植物油または動物性油、スクアレン、スクアラン、オレイン酸、リノール酸、トコフェロール類およびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、改質された経口用薬剤組成物に関する。この組成物は、それ自身が消化管で容易に吸収されず、前記組成物は、薬剤およびいかなる副作用も引き起こさないベラパミル誘導体を含む。

【0002】

【従来の技術】消化管で吸収されにくい薬物には、アクチノマイシンD (actinomycin D)、ドキソルビシン (doxorubicin)、ダウノマイシン (daunomycin)、ビンクリスチン (vincristine)、ビンブラスチン (vinblastine)、コルヒチン (colchicine)、バクリタキセル (paclitaxel)、ドセタキセル (docetaxel)、エトポシド (etoposide) およびヒドロキシルビシン (hydroxyrubicin) のような抗癌剤、サイクロスポリンA (cyclosporin A) およびFK-506のような免疫抑制剤、およびベラパミル (verapamil) およびニカルジピン (nicardipine) のような血圧降下剤などが含まれる。これらの薬物は、一般に注射剤として投与され、腸管壁に存在するp-糖タンパク質 (p-glycoprotein) による阻害作用のため、経口投与するとその効果を奏しない (Wacher, V. J. et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 20, p99-112 (1996); and Sparreboom, A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94, p2031-2035 (1997))。

【0003】このような薬物として代表的なバクリタキ

セルは、経口投与された場合、1%以下だけが吸収される。バクリタキセルは水に対する溶解度が低いため、エタノールとクレモフォール(R)EL(Cremophor EL)の1:1(v/v)混合物を用いて通常の注射剤に製造される。しかし、このような注射剤はクレモフォール(R)ELによって誘発され得る過敏性アレルギー副作用を避けるために、他の薬物とともに長期間にわたって投与しなければならない。

【0004】したがって、p-糖タンパク質の阻害剤を混入することによって前記薬物の経口用製剤を開発しようとする努力が数多く行われてきた。

【0005】たとえば、国際公開第WO98-53811号(1998.12.03)には、経口用製剤中のバクリタキセルの生体利用率を増加させるために、p-糖タンパク質阻害剤として強力な免疫抑制剤であるサイクロスポリンAを併用投与する方法が開示されている。また、国際公開第WO97-27855号(1998.12.03)には、他のp-糖タンパク質阻害剤であるシンコニン(cinchonine)を含有するバクリタキセルの経口用組成物を用いる方法が開示されている。しかし、これらの方法は、サイ

クロスポリンAおよびシンコニンによって深刻な副作用\*

\*が惹起されるという問題がある。

【0006】したがって、上述のような問題のない、バクリタキセルまたはその他の吸収されにくい薬物の新しい経口用製剤が要求されている。本発明者らは、高い薬物生体利用率を有する経口用組成物を開発するために努力した結果、それ自体では薬学的活性がなく、副作用を引き起こさないペラパミル誘導体を共に投与する場合、消化管からのバクリタキセルおよびその他薬物の吸収を大幅に促進させることができることを発見した。

【0007】

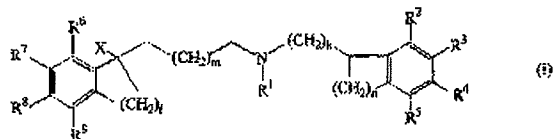
【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、消化管で容易に吸収されない改善された経口用薬剤組成物を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の一実施態様によって、本発明では消化管で容易に吸収されない薬物、および下記一般式(I)の化合物を含む経口用組成物が提供される：

【0009】

【化2】



(式中、XはCN、COOH、COOR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>はC<sub>1-2</sub>アルキルである)、SO<sub>2</sub>PhまたはSPh；k、1、mおよびnは各々独立的に0~4の整数；R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1-2</sub>アルキル；およびR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は各々独立的に水素、ヒドロキシまたはC<sub>1-2</sub>アルコキシである)。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の経口用組成物は、難吸収性の薬物の生体利用率を副作用なしに高い水準まで高めることを可能にする。本発明の組成物は薬物の吸収率を一定に保持するために、薬学的に許容可能な担体をさらに含んでもよく、そのような担体の例としては界面活性剤、界面活性剤および油などがある。

【0011】以下、本発明の組成物の成分を詳細に説明する。

【0012】(1) 薬理学的活性成分(薬物)

本発明の組成物の薬理学的活性成分としては、p-糖タンパク質の阻害作用によって消化管で容易に吸収されない薬物のいずれか一つを使用することができる。このような薬物の例としては、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノマイシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、バクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド(etoposide)およびヒドロキシドキシンのよ

うな抗癌剤、サイクロスポリンAおよびFK-506

(Tacrolimus, Fujisawa LTD.)のような免疫抑制剤、

およびペラパミルおよびニカルジピンのような血圧降下剤が含まれる。

【0013】(2)

一般式(I)の化合物

サイクロスポリンA、シンコニンおよびペラパミルのような従来のp-糖タンパク質阻害剤とは異なり、腸管壁に存在するp-糖タンパク質を抑制することによって難吸収性の薬物の生体利用率を高めながらも、一般式

(I)の化合物それ自体は薬理学的活性を示さないため、結果的に副作用を引き起こさない。一般式(I)の化合物は、種々の抗癌剤に対する癌細胞の耐性を無力化する成分として韓国公開特許公報第1999-30722号(1999.5.6.)に開示されている。

【0014】前記一般式(I)の好ましい化合物は、XがCNまたはCOOR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>はC<sub>1-2</sub>アルキルである)；k、1、mおよびnが各々1~3の整数；R<sup>1</sup>がメチル；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が各々独立的に水素またはメトキシである化合物である。

【0015】特に、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリル、1

ー(3-{{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシイン  
 ダン-1-カルボン酸メチルエステル、1-(3-  
 {{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}メチル  
 アミノ}プロピル)-5,6-ジメトキシ-1,2,  
 3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリ  
 ル、または1-(3-{{2-(2,3,4-トリメト  
 キシフェニル)エチル}メチルアミノ}プロピル)-5,  
 6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフ  
 タレン-1-カルボニトリルをバクリタセルまたはサイ  
 クロスポリンAとともに投与すると優れた効果を示  
 す。

【0016】一般式(i)の化合物は、前記薬理学的活  
 性成分1重畳部に対して0.1~50重畳部、好ましく  
 は0.5~20重畳部の量で使用される。

【0017】薬物と一般式(i)の化合物を含む本発明  
 の経口用組成物は、該組成物の調製方法に係わらず薬物  
 の生体利用率を大いに増加させる。しかし、薬物と一般  
 式(i)の化合物を溶解し得る溶媒を用いてエマルジョ  
 ンやマイクロエマルジョンの形態とすることが特に好ま  
 しい。この場合、色々な人に投与しても、生じた副作用は  
 比較的に一定な吸収率を示す。このようなエマルジョン  
 またはマイクロエマルジョンの調製時には次の成分をさ  
 らに使用し得る。

#### 【0018】(3) 共界面活性剤

本発明の組成物の共界面活性剤としては、薬物と一般式  
 (i)の化合物を溶解して、エマルジョンを形成できる  
 ものであれば従来の薬学的に許容可能な両親媒性(親水  
 性および親油性ともを有する)溶媒を使用することがで  
 きる。したがって、共界面活性剤は、活性成分を溶解し  
 て均質なエマルジョンやマイクロエマルジョンを形成  
 し、保存中にもエマルジョンの安定性は失われない。

【0019】本発明に使用され得る適切な共界面活性剤  
 としては、エタノール、プロピレングリコール(1,2-  
 ジヒドロキシプロパン)、ポリエチレングリコール  
 (特に、分子量200~600のもの)、プロピレンカ  
 ーボネート(4-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキ  
 ソラン)、トランスキュトール(transcutol:ジエチレ  
 ングリコールモノエチルエーテル)、グリコフェロール  
 (glycofuro:テトラヒドロフルフリルアルコールポリ  
 エチレングリコールエーテル)、ジメチルイソソルビド  
 (1,4:3,6-ジアンヒドロ-2,5-ジメチル-  
 D-グルシトール)およびこれらの混合物があり、これ  
 らのうちエタノールとジメチルイソソルビドが好まし  
 い。

#### 【0020】(4) 界面活性剤

本発明の組成物の界面活性剤は、活性成分を含有する油  
 と共界面活性剤を水性媒質中で乳化させて安定なエマル  
 ジョンを形成させ、薬学的に許容可能な陰イオン系、陽  
 イオン系、非イオン系および両方性界面活性剤を含む各

種の界面活性剤が使用され得る。

【0021】具体的には、たとえば、以下のものが含ま  
 れる。

【0022】(i)ポリオキシエチレングリコール化さ  
 れた天然または水素化ヒマシ油(商品名:クレモフォ  
 ール(R)およびHCO(R)、製造会社:BASF)の  
 ようなポリオキシエチレングリコール化された天然また  
 は水素化植物油と、(ii)脂肪酸がモノまたはトリ  
 ーラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸またはオレ  
 イン酸であるポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸  
 エステル類(商品名:ツイーン(R)(Tween)、製造会  
 社:ICI)と、(iii)ポリオキシエチレンステアリ  
 ン酸エステル(商品名:ミリス(R)(Myrg)、製造会  
 社:ICI)のようなポリオキシエチレン脂肪酸エステ  
 ル類と、(iv)ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピ  
 レン共重合体(商品名:プルロニック(R)(Pluroni  
 c)、製造会社:BASF)と、(v)ポリオキシエチレ  
 ン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体(商品名:  
 ポロキサマー(R)(Poloxamer)、製造会社:BA  
 S  
 F)と、(vi)ジオクチルスルホコハク酸ナトリウムま  
 たはラウリル硫酸ナトリウムと、(vii)リン脂質類  
 と、(viii)プロピレングリコールモノまたはジ-脂  
 肪酸エステル類、たとえば、ジカプリル酸プロピレン  
 グリコール、ジラウリン酸プロピレングリコール、イソ  
 ステアリン酸プロピレングリコール、ラウリン酸プロピ  
 レングリコール、リシノール酸プロピレングリコールお  
 よびプロピレングリコールカプリル-カプリン酸ジエス  
 テル(商品名:ミグリオール(R)(Migrol)840、製  
 造会社:Huls)と、(ix)天然植物油トリグリセリド  
 とポリアルキレンポリオールのトランス-エステル化反  
 応生成物(商品名:ラブラフィル(R)(Labrafil)  
 M、製造会社:Gattefosse)と、(x)カプリル/カプ  
 リン酸モノおよびジ-グリセリド(商品名:インビト  
 ール(R)(Invitor)、製造会社:Huls)のようなモ  
 ノ、ジ-またはモノ/ジ-グリセリドと、(xi)ソル  
 ビタンモノラウリル、ソルビタンモノパルミチルおよび  
 ソルビタンモノステアリルエステル(商品名:スパン  
 (R)(Span)、製造会社:ICI)のようなソルビタン  
 脂肪酸エステル類と、および(xii)コレステロール、  
 ビトステロールおよびシトステロールのようなステロ  
 ールまたはその誘導体などがある。

【0023】界面活性剤は、用いられる油成分の種類に  
 よって適宜選択することができる。前述の界面活性剤の  
 うち、ポリオキシエチレングリコール化された天然また  
 は水素化植物油およびポリオキシエチレン-ソルビタ  
 ン-脂肪酸エステル類が本発明用として好ましい。

#### 【0024】(5) 油

本発明に用いられる油成分は、共界面活性剤および界面  
 活性剤とよく混和し、水性媒質中で安定なエマルジョン  
 を形成できるであろう。薬物と一般式(i)の化合物を

溶解できる薬学的に許容可能な各種の油が使用され得る。

【0025】具体的には、たとえば、以下のものが含まれる。

【0026】(i) 分留されたヤシ油(商品名:ミグリオール(R) 812N、製造会社:Huls)のような脂肪酸トリグリセリド類、好ましくは中級脂肪酸トリグリセリドと、(ii) モノー、ジ-またはモノ/ジ-グリセリド、好ましくはオレイン酸のモノ-またはジ-グリセリド類と、(iii) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチルおよびオレイン酸エチルのような脂肪酸と一価アルコールのエステル化合物、好ましくは炭素数8~20の脂肪酸と炭素数2~3の一価アルコールのエステル化合物と、(iv) トウモロコシ油、オリーブ油、大豆油および魚油(fish oil)のような天然植物性または動物性油と、(v) スクアレンおよびスクアランのような炭化水素類と、(vi) 液状のオレイン酸およびリノール酸のような遊離脂肪酸類、および(vii) d1- $\alpha$ -トコフェリルアセテート(d1- $\alpha$ -tocopheryl acetate)のようなトコフェロール類がある。

【0027】前記油のうち、d1- $\alpha$ -トコフェリルアセテートのようなトコフェロール類が好ましく用いられ、必要の場合、前記他の油成分とともに使用される。

【0028】本発明によれば、薬物:一般式(I)の化合物:界面活性剤:界面活性剤:油の重量比は1:0.1~50:1~100:5~100:1~100、好ましくは1:0.5~20:2~50:5~80:2~50の範囲である。

【0029】さらに、本発明の組成物は、経口投与のために薬学的に許容可能な各種添加剤、たとえば、芳香剤、抗酸化剤および防腐剤をさらに含み得る。

【0030】前記成分を混合し、均質に溶解し、水性媒質中で1 $\mu$ m未満の粒子径を有するマイクロエマルジョンを形成させることによって本発明の組成物を製造することができる。

【0031】本発明の医薬組成物は、通常の製造工程に従って錠剤、丸剤、散剤、硬質または軟質カプセル剤、顎錠剤、コーティング錠剤および液状錠剤のような種々の医薬製剤として剤形化することができる。たとえば、薬物、一般式(I)の化合物、ラクトースおよび通常の不活性賦形剤を混合することによって散剤を製造し、散剤に崩壊剤および滑沢剤のような適切な添加剤を加え、この混合物を硬質または軟質カプセルに充填してカプセルを製造し、または散剤に適合な添加剤を加え、打錠して錠剤を製造することができる。しかし、本発明の組成物は、薬物が溶けている状態で存在する製剤、たとえば、一定な吸収率を提供する溶液、エマルジョンおよびマイクロエマルジョンに剤形化することがさらに好まし

い。マイクロエマルジョンは、前記構成成分(1)~(5)を混合し、攪拌することによって均質なエマルジョンに製造できる。生じた溶液を水性媒質中で乳化して、1 $\mu$ m未満の微細乳化粒子を有するマイクロエマルジョンを得る。マイクロエマルジョンは通常の方法に従って硬質または軟質ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤に剤形化することができる。

【0032】上述のように、本発明の組成物は経吸収性の薬物のインビボにおける生体利用率を副作用なしに著しく増加させる。

【0033】

【実施例】以下、本発明を下記実施例によってさらに詳細に説明する。ただし、下記実施例は本発明を例示するためのもののみであり、本発明の範囲を制限しない。

【0034】また、下記固体混合物中の固体、液体中の液体、および液体中の固体に対して下記に与えられた百分率は、別に言及しない限り各々重量/重量、体積/体積および重量/体積に基づいたものである。

【0035】実施例1:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて軟質カプセルを製造した。この際、一般式(I)の化合物は1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

【0036】

	含量(mg/錠剤)
バクリタキセル	10
ジメチルイソソルビド	400
クレモフォール(R) EL	230
ツイーン(R) 80	270
D1- $\alpha$ -トコフェリルアセテート	250
エリソルビン酸	2
一般式(I)の化合物	12

バクリタキセル、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルおよび界面活性剤であるジメチルイソソルビドを混合し、均質に溶解した後、これに他の成分を加えて溶解した。次いで、生成した溶液を韓国薬典に記述されたカプセルの製造方法に従って軟質ゼラチンカプセルに充填して軟質ゼラチンカプセル剤を製造した。

【0037】実施例2:軟質カプセル剤の製造

一般式(I)の化合物として1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボン酸メチルエステルを用いたことを除いては前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。

実施例3:軟質カプセル剤の製造

一般式(I)の化合物として1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピ



ル)-5, 6-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルを用いたことを除いては前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。

#### 実施例4:軟質カプセル剤の製造

一般式(I)の化合物として1-(3-{[2-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-5, 6-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルを用いたこと\*

パクリタキセル	
ジメチルイソソルビド	
ツイーン(R) 80	
D1- $\alpha$ -トコフェリルアセテート	
エリソルビン酸	
一般式(I)の化合物	

#### 実施例6:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセルを製造した。この際、一般式(I)の化合物は1-(3-{[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0039]

	含量 (mg/製剤)	
パクリタキセル	30	
ジメチルイソソルビド	400	
エタノール	130	
ツイーン(R) 80	430	
D1- $\alpha$ -トコフェリルアセテート	200	
エリソルビン酸	2	30
一般式(I)の化合物	20	

#### 実施例7:軟質カプセル剤の製造

※

	含量 (mg/製剤)
パクリタキセル	20
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (トランスキエトール(R))	365
クレモフォール(R) EL	180
PEG6000-ヒドロキシステアレート (ソルトール(R) HS15)	300
重鎖トリグリセリド(ミグリオール(R) 812)	235
ツイーン(R) 80	85
エリソルビン酸	2
一般式(I)の化合物	20

#### 実施例8:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセルを製造した。この際、一般式(I)の化合物は1-(3-{[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]★

※とを除いては前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。

#### 実施例5:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。この際、一般式(I)の化合物は1-(3-{[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0038]

#### 含量 (mg/製剤)

20
400
400
250
2
20

※下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセルを製造した。この際、一般式(I)の化合物は1-(3-{[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0040]

★メチルアミノ}プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0041]

#### 含量 (mg/製剤)

サイクロスポリンA	100
ジメチルイソソルビド	340

11

12

HCO(R)-50	220
ツイーン(R)20	300
リノール酸エチル	140
モノオレイン酸グリセリル	120
一般式(I)の化合物	50

## 実施例9:錠剤の製造

下記成分を用いて錠剤を製造した。この際、一般式

(I)の化合物は1-(3-{[2-(3,4-ジメトキ

\*キシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。  
【0042】

含量(mg/錠剤)

バクリタキセル	30
ラクトース	120
クレモフォル(R)EL	10
微細結晶セルロース	70
グリコル酸澱粉ナトリウム	30
ステアリン酸ナトリウム	2
一般式(I)の化合物	30

バクリタキセル、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリル、ラクトースおよびクレモフォルELを均質に溶解し、これに他の成分を加えて混合物を得た。次いで、この混合物を韓国薬典に記述された錠剤製造法に従って硬度5の錠剤に製造した。

## 【0043】試験例1:バクリタキセルの生体吸収率試験

本発明の製剤に含有されたバクリタキセルの生体利用率を調査するために、実施例1~4の軟質カプセル剤および対照群として、一般式(I)の化合物を除いた実施例1の成分を用いて製造された軟質カプセル(対照製剤-A))を用いてインビボ吸収試験を下記のように行った。

【0044】スプラグダウリー系雄ラット(体重約300g、14-15週齢)25匹を、自由に水を摂取させながら48時間以上絶食させた後、各々5匹ずつ5グループに分けた。

【0045】5グループのラットにラットの体重1kg当たりバクリタキセル20mgの投与量で実施例1~4の本発明の製剤および対照製剤-A)各々を経口投与した。投与前と投与してから2、4、6、8および24時間経過後に各々ラットの心臓から直接血液試料を採取

した。

【0046】血液試料を12000rpmで遠心分離して血漿試料を得た。血漿試料200μlに内部標準溶液としてアセトニトリル400μlを加え、混合物を振盪して抽出物を得た。該抽出物を5分間1000rpmで遠心分離した後、上澄液を得た。この上澄液50μlをとり、下記の条件の下でセミアイクロ高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を行った:

- セミアイクロHPLCシステム:Shiseido SI-1
- 分析カラム:キャップセルパック(Capcell Pak)C<sub>18</sub> UG120(5μm, 1.5 x 250mm)
- 前カラム(pre-column):キャップセルパックMF Ph-1(4.6x10mm)
- 濃縮カラム:キャップセルパックC<sub>18</sub> UG120(5μm, 2.0 x 35mm)
- 前カラム用移動相:20%アセトニトリル
- 分析カラム用移動相:55%アセトニトリル
- 注入量:80μl
- 流速:100μl/分
- 検出機:227nm

ラットの血中バクリタキセル濃度の経時変化を表1および図1に示す。

【0047】

【表1】

表1

製剤	AUC <sup>a1</sup> (ng·hr/ml)	C <sub>max</sub> <sup>a2</sup> (ng/ml)	T <sub>max</sub> <sup>a3</sup> (hr)
対照製剤- (A)	448.3±64.71	46.0±5.27	2.0±0.00
実施例1	3601.0±514.31	198.0±72.4	3.6±0.64
実施例2	2812.5±443.15	148.5±40.9	2.0±0.81
実施例3	2524.9±38.43	146.8±33.1	3.8±0.62
実施例4	3212.5±485.47	182.4±22.8	2.0±0.49

<sup>a1</sup>: 24時間までの図1の血中濃度曲線下の面積

<sup>a2</sup>: 最高血中濃度

<sup>a3</sup>: 最高血中濃度が現れるときの時間

表1および図1の結果から分かるように、本発明の製剤は一般式(1)の化合物を含まない対照製剤-(A)に比べて速かに高いバクリタキセルの生体利用率を示す。

【0048】試験例2: バクリタキセルの生体分布率試験

本発明の製剤に含有されたバクリタキセルの動物組織内分布率を調査するために、実施例1の軟質カプセル剤を用いて経口投与してから2.5時間後の種々のラット組織における薬物濃度を調査した。対照群として一般式(1)の化合物を除いた実施例1の成分を用いて軟質カプセル剤を調製した。

【0049】スブラグダウリー系雄ラット(体重約300g、14-15週齢)10匹を、自由に水を摂取させながら48時間以上絶食させた後、各々5匹ずつ2グループに分けた。

【0050】2グループのラットに、ラット体重1kg\*

\*当たりバクリタキセル20mgの投与量で、実施例1の本発明の製剤および対照製剤を各々経口投与した。投与してから2.5時間後ラットの心臓から直接血液試料を採取し、胆、肺、心臓および脳の組織を採取した。

【0051】血中バクリタキセル濃度は試験例1の方法で測定した。各々の試料1gを生理食塩水で洗浄し、これに0.5M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液(pH4.5)2mlを加えた。混合物を10分間10,000rpmで遠心分離して均質化した後、アセトニトリル5mlで3回抽出した。この抽出物を混合し、遠心分離して有機相を得た後、この有機相を30℃の窒素雰囲気下で蒸発濃縮した。生成した濃縮物を50%アセトニトリル500μlに溶解し、試験例1のセミアイクロHPLCで分析した。その結果を下記表2に示す。

【0052】

【表2】

表2

組織	血漿 (ng/ml)	胆 (ng/g)	肺 (ng/g)	腎臓 (ng/g)	脳 (ng/g)
対照製剤	0.018± 0.008	0.74± 0.14	0.69± 0.05	0.91± 0.07	0.03± 0.002
実施例1	9.22±0.06	12.7±1.7	11.4±2.8	11.4±2.2	0.018± 0.001
実施例1/ 対照製剤	12.2	17.2	16.5	12.6	1.2

前記表2から分かるように、本発明の製剤を投与してから2.5時間後血液、胆、肺および腎臓におけるバクリタキセルの濃度は対照製剤より10倍以上高い。

【0053】試験例3: サイクロスポリンAの生体吸収率

本発明の製剤に含有されたサイクロスポリンAの生体利用率を調査するために、実施例8の軟質カプセル剤および対照群として、一般式(1)の化合物を除いた実施例8の成分を用いて製造した軟質カプセル剤(対照製剤-(B))を用いて生体吸収試験を下記のように行った。

【0054】スブラグダウリー系雄ラット(体重約280g、14-15週齢)10匹を、自由に水を摂取させながら24時間以上絶食させた後、各々5匹ずつ2グループに分けた。

【0055】2グループのラットにラットの体重1kg当たりサイクロスポリンA15mgの投与量で、実施例8の本発明の製剤および対照製剤-(B)各々を経口投与した。投与前と投与してから1、2、3、4、5、

5、8、24時間および48時間後大腿部静脈から直接血液試料を採取した。

【0056】ラットから採取した血液試料1.0mlずつを含有する10ml容量のガラスチューブに内部標準溶液(サイクロスポリンD、1000ng)50μlおよび塩化ナトリウム飽和溶液500mlを加えて2分間混合した。混合物をジエチルエーテル2.0mlで2分間抽出し、3000rpmで10分間遠心分離した。清い上澄液1.5mlをn-ヘキサン3mlで洗浄し、抽出カラムとして固相シリカゲルカラム(Bakerbond, 3m

1, J. T. Baker, USA) に通してメタノール3mlで抽出した。使用前にカラムをジクロロメタン3ml、およびn-ヘキサン3mlで順次洗浄した。抽出物を窒素雰囲気の下で蒸発乾燥し、残滓に移動相200μlを加えた後、100μlを取って下記条件の下でHPLCした。

【0057】- HPLCシステム: Hitachi D7000 series

- 分析カラム: μ-ボンダパック(R) (Bondapak) \*

\* C<sub>18</sub>カラム (3.9 x 300mmID, 10μm, Waters, USA)

- 移動相: アセトニトリル: メタノール: 水=55:15:35 (v/v)

- 検出器: UV210nm

- 流速: 1.0ml/分

ラットの血中サイクロスポリンA濃度の経時変化を表3および図2に示す。

【0058】

【表3】

表3

製剤	薬数	AUC <sup>0-24</sup> (ng·hr/ml)	C <sub>max</sub> <sup>0-24</sup> (ng/ml)	T <sub>max</sub> <sup>0-24</sup> (hr)
対照製剤- (B)		10833.7±654.8	422.5±22.4	4.0±0.9
実施例3		12897.5±783.6	511.8±34.1	4.2±1.2

<sup>0-24</sup>: 48時間までの図2の血中濃度曲線下の面積

<sup>0-24</sup>: 最高血中濃度

<sup>0-24</sup>: 最高血中濃度が現れるときの時間

表3および図2の結果から、本発明の製剤は一般式(I)の化合物を含まない対照製剤- (B) に比べて速かに高いサイクロスポリンAの生体利用率を示すことが分かる。

【0059】

【発明の効果】これらの結果は、本発明の製剤が経吸収性の薬物の生体利用率を副作用なしに向上させるために※

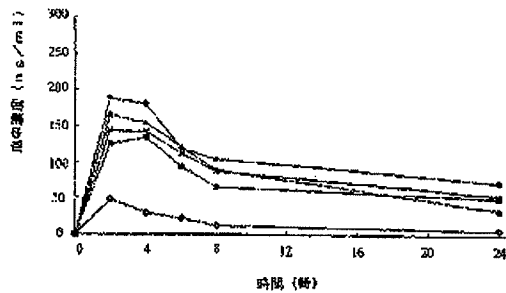
※有用であることを示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る経口用製剤および対照製剤の生体利用率を示す図。

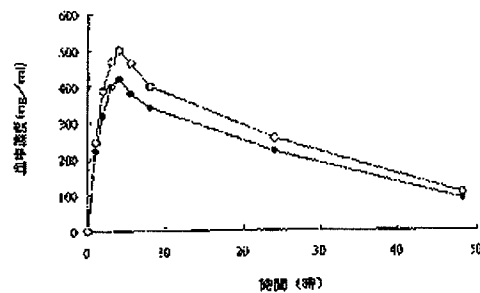
【図2】本発明に係る経口用製剤および対照製剤の生体利用率を示す図。

【図1】



○ 対照製剤- (A)  
● 実施例1の製剤  
× 実施例2の製剤  
■ 実施例3の製剤  
▲ 実施例4の製剤

【図2】



○ 対照製剤- (B)  
● 実施例5の製剤

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A61K 31/337  
31/4353  
31/4422  
31/475

識別記号

F I

A61K 31/337  
31/4353  
31/4422  
31/475

テマコード (参考)

31/704  
 31/7048  
 38/00  
 47/10  
 47/20  
 47/22  
 47/24  
 47/28  
 47/34  
 47/44  
 A 6 1 P 9/12  
 35/00  
 37/06  
 // C 0 7 C 69/757  
 255/47

31/704  
 31/7048  
 47/10  
 47/20  
 47/22  
 47/24  
 47/28  
 47/34  
 47/44  
 A 6 1 P 9/12  
 35/00  
 37/06  
 C 0 7 C 69/757  
 255/47  
 A 6 1 K 37/02

Z

(72)発明者 柳 聖 殷  
 大韓民国、大田広域市305-390儒城區田民  
 洞エキスポ・アパートメント211-303

Fターム(参考) 4C076 AA13 AA17 AA23 AA37 AA55  
 AA56 AA66 BB01 CC07 CC11  
 CC27 DD03F DD05F DD09F  
 DD34E DD37E DD38E DD39E  
 DD41E DD45E DD45F DD46E  
 DD46F DD47F DD49N DD51N  
 DD59E DD63F DD67E DD70F  
 EE53E EE54E FF34 FF63  
 FF66 FF67 FF68  
 4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA17  
 BA24 BA32 CA59 MA05 MA17  
 MA22 MA23 MA24 MA35 MA37  
 MA38 MA52 NA06 NA10 NA11  
 ZA422 ZB082 ZB262  
 4C086 AA01 AA02 BA02 CB21 CB22  
 EA10 EA11 GA02 GA07 GA09  
 MA02 MA03 MA05 MA07 MA17  
 MA22 MA23 MA35 MA36 MA37  
 MA52 NA03 NA06 NA10 NA11  
 ZA42 ZB08 ZB26  
 4C206 AA01 AA02 GA30 HA13 KA01  
 KA06 MA02 MA03 MA05 MA16  
 MA17 MA28 MA37 MA42 MA43  
 MA44 MA55 MA56 MA57 MA72  
 NA03 NA06 NA10 NA11 ZA42  
 ZB08 ZB26  
 4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BP30